

51

Int. Cl.:

A 61 K, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 30 h, 2/36



10

Offenlegungsschrift 2138 593

11

Aktenzeichen: P 21 38 593.3

12

Anmeldetag: 2. August 1971

13

Offenlegungstag: 30. März 1972

14

Ausstellungspriorität: —

15

Unionspriorität

16

Datum:

3. August 1970

17

Land:

V. St. v. Amerika

18

Aktenzeichen:

60621

19

Bezeichnung:

Chemische Verfahren und Produkte

20

Zusatz zu: —

21

Ausscheidung aus: —

22

Anmelder:

Bristol-Myers Co., New York, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Reitstötter, J., Prof. Dipl.-Ing. Dipl.-Chem. Dr. phil. Dr. techn.;
 Bunte, W., Dr.-Ing.; Lösch, K. G., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.;
 Patentanwälte, 8000 München

23

Als Erfinder benannt

Pachter, Irwin Jacob, Woodbury;
 Gordon, Maxwell, Syracuse; N. Y. (V. St. A.)

24

Rechercheantrag gemäß § 28 a PatG ist gestellt

Für die Beurteilung der Patentfähigkeit in Betracht zu ziehende Druckschriften:

US-PS 3 493 657

DT 2138593

PATENTANWELT
PROF. DR. DR. J. REITSTÖTTER
DR.-ING. WOLFRAM BÖNTE
DR. KARL GEORG LÖSCH

2138593

München, den 2. AUG. 1971
M/11461

BRISTOL-MYERS Company
345, Park Avenue, New York, N.Y., U.S.A.

Chemische Verfahren und Produkte

Die vorliegende Erfindung betrifft neue, oral wirksame analgetische Mittel, welche nach parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit (Sucht) hervorrufen. Die Erfindung betrifft insbesondere Mittel, welche eine oral unwirksame Dosis "Naloxon" und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform umfassen, und die für jede analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine ausreichende Menge Naloxon enthalten, um bei

209814/1675

parenteraler Verabreichung der oralen Dosierungsform die analgetische, euphorische und Abhängigkeit hervorrufoende Wirkung des Mittels unwirksam zu machen.

Zum Stand der Technik gehört die USA-Patentschrift 3 254 088, worin die Herstellung von Naloxon und dessen Aktivität als Narkotikum-Antagonist beschrieben ist.

Die USA-Patentschrift 3 493 657 beschreibt die Kombination von Morphin und Naloxon als ein Mittel zur parenteralen Anwendung, "welches starke analgetische sowie antagonistische Wirkung hat, ohne Auftreten unerwünschter oder gefährlicher Nebenwirkungen." Ein Artikel in der NEW YORK TIMES vom 14. Juli 1970 beschreibt die orale Verabreichung von Naloxon an Narkotikumsüchtige als Behandlungsmethode. Die orale Verabreichung von Naloxon (in großen Dosen) "macht es dem Süchtigen unmöglich, ein "high-sein" zu erleben, unabhängig davon, wieviel Heroin er verbraucht". Die erfindungsgemäßen Mittel, welche oral wirksame analgetische Mittel sind, die bei parenteraler Verabreichung weder Analgesie, Euphorie noch körperliche Abhängigkeit hervorrufen, werden durch den Stand der Technik in keiner Weise nahegelegt.

Drogenmißbrauch wurde für einen rasch wachsenden Teil der Weltbevölkerung fast zu einer Lebensart, besonders hier in den Vereinigten Staaten. Es wurde Mode bei vielen der jüngeren Generation, mit jeder Art von Droge zu experimentieren, welche ein emotionelles, psychologisches, euphorisches, depressives oder allgemein psychedelisches Erlebnis bewirkt.

Die für solche unerlaubten Zwecke am meisten verwendeten Drogen umfassen die Barbiturate, Lysergsäurediäthylamid (LSD), Meskalin, Marihuana (Tetrahydrocannabinol), starke Analgetika,

(Heroin, Codein, Morphin, Meperidin, Propoxyphen [Darvon], Methadon, Dihydrocodeinon, Pentazocine und ähnliche), die Stimulantien für das zentrale Nervensystem, (die Amphetamine und ähnliche) und einige der größeren oder kleineren Tranquillizer, (die Promazine, Meproamat, die Diazepine und ähnliche). Die meisten dieser Verbindungen werden allgemein in der Medizin zur legitimen Behandlung verschiedener Zustände benutzt und sind daher im Handel beschränkt verfügbar. Obwohl diese Mittel ein notwendiger Teil der modernen Medizin sind, wäre es höchst wünschenswert, erstens neue Drogen herzustellen, welche nicht zum Drogenmißbrauch verführen oder zweitens die bekannten Mittel zu "denaturieren" (in den Eigenschaften verändern), um deren unerlaubte Anwendung zu verhindern.

Die pharmazeutische Industrie hat sich jahrelang bemüht, das erstere Ziel zu erreichen, hat aber, was höchst bedauerndswert ist, nur sehr bescheidenen Erfolg gehabt. Wenn man die starken Analgetika ins Auge faßt, wird es augenscheinlich, daß viel Geld und Mühe aufgewendet wurden, um Chemikalien zu erzeugen, welche eine gute analgetische Wirksamkeit, aber nur eine kleine oder keine suchterzeugende Wirkung besitzen. Während gute Fortschritte gemacht wurden, wie zum Beispiel die Entwicklung von Propoxyphen als Ersatz für Codein und Pentazocine als Ersatz für Morphin oder Meperidin zeigt, werden diese Verbindungen in der medizinischen Literatur leider noch als suchthervorrufend und/oder euphorisch und dem Mißbrauch durch parenterale Verabreichung unterliegend beschrieben. Weiterhin haben einige dieser Mittel unerwünschte Nebenwirkungen, zum Beispiel üble Halluzinationen, etc.

Den "narcotic enforcement agencies" und anderen im medizinischen Gewerbe ist allgemein bekannt, daß ein beachtlich großer Teil der starken Analgetika, welche zur legitimen medizinischen Verwendung bestimmt sind, durch unehrliches

oder fahrlässiges Handeln abgezweigt werden, in den meisten Fällen beschafft sich der Süchtige oder potentielle Süchtige diese Verbindungen durch Diebstahl oder durch nachlässige Verschreibungsmethoden des Arztes.

Aus Erfahrung ist bekannt, daß der wirkliche Rauschgiftsüchtige seine Gewohnheit auf dem parenteralen Weg befriedigt (main-lining), um die maximale euphorische Wirkung zu erzielen. Der potentielle Süchtige oder Neugierige wird auch in der gleichen Weise experimentieren. Leider wird eine wesentliche Menge der legitimen starken Analgetika, welche in oraler Dosierungsform formuliert sind, abgezweigt für parenterale Verwendung und Mißbrauch. Da diese oralen Dosierungsformen dieser Drogen, die aus legitimen Kanälen abgezweigt wurden, parenteral verwendbar sein müssen, um die gewünschte Euphorie zu erzeugen, folgt daraus, daß, wenn diese oralen Dosierungsformen auf irgendeine Art für die parenterale Verwendung unwirksam oder unerfreulich gemacht werden, dem Süchtigen oder potentiellen Süchtigen dieser besondere Vorrat an euphorischen Drogen entzogen wird.

Naloxon, chemisch 1-N-Allyl-14-hydroxynordihydromorphinon (Merck Index, 8. Ausg. Seite 712, Merck & Co., Rahway, New Jersey, USA Patentschrift 3 254 098 [1966]), ist, wenn es parenteral verabreicht wird, ein starker Narkotika-Antagonist. Das parenterale Produkt ist nützlich zur Behandlung von Narkotika-Überdosen oder zur Entdeckung der Sucht. Während Naloxon parenteral außerordentlich wirksam ist, (eine parenterale Dosis von 0,1 mg bis 2,5 mg ruft beim Süchtigen Narkotikaentzugsserscheinungen hervor oder hat einen Narkotikum-Aufhebungseffekt bei Überdosen), muß die Verbindung in 200 bis 400 mal größeren Mengen als die parenterale Dosis verabreicht werden, um oral die gleiche Wirkung zu erzielen.

Es ist bekannt, daß die gleichzeitige parenterale Verabreichung von äquivalenten therapeutischen Dosen von Naloxon und einem Euphorie hervorrufenden Narkotikum oder Narkotikum-ähnlichen Analgetikum, bei normalen Individuen die analgetische und euphorische Wirkung, und beim Süchtigen die euphorische und/oder Aufrechterhaltungswirkung des Analgetikums unwirksam macht.

Viele untereinander auswechselbare Bezeichnungen werden allgemein verwendet, um die psychische oder physische Abhängigkeit von Menschen von Drogen zu beschreiben. Die Bezeichnung Sucht wird am verbreitetsten verwendet, wenn man über die starken Analgetika spricht. Die starken Analgetika, im Gegensatz zu den schwächeren Mitteln, wie Aspirin, Acetaminophen und ähnlichen, werden zur Erleichterung ernsterer Schmerzen verwendet. Bei parenteraler Verabreichung haben sie gewöhnlich eine euphorische Wirkung.

Es kann Sucht nach Barbituraten und starken analgetischen Mitteln im Sinne des Wortes "Sucht", wie es von dem Committee on Problems of Drug Dependence of the National Research Council, das früher unter dem Namen Drug Addiction Committee of the National Research Council bekannt war, definiert wurde, nämlich ein Zustand periodischer oder chronischer Berausung, der dem Individuum und der Gesellschaft schadet, hervorgerufen durch die wiederholte Verabreichung einer Droge, wobei die charakteristischen Merkmale ein Zwang, die Droge zu nehmen und die Dosis zu vergrößern sind, mit der Entwicklung von psychischer und manchmal körperlicher Abhängigkeit von den Wirkungen der Droge, so daß die Entwicklung von Möglichkeiten, die Verabreichung der Droge fortzusetzen, ein wichtiges Motiv in der Existenz des Süchtigen wird, entstehen.

Sucht nach starken Narkotika oder narkotika-ähnlichen Analgetika kommt oft bei der legitimen chronischen parenteralen Verabreichung dieser Mittel zur Erleichterung starker Schmerzen vor. Häufiger jedoch kommt Sucht nach diesen Mitteln vor, wenn das psychologisch unausgewogene oder erlebnishungrige Individuum nach einer Flucht aus den Realitäten des Lebens sucht und seine Flucht in der Euphorie findet, die durch die parenterale Verabreichung starker Analgetika hervorgerufen wird. Euphorie wird allgemein als ein Gefühl des Wohlbefindens definiert. Euphorie kann auf viele Arten hervorgerufen werden, z.B. durch anregende Erlebnisse, Alkohol, Stimulantien, Depressiva, Narkotika, etc. Zum Zwecke der Beschreibung der vorliegenden Erfindung wird "Euphorie" als anomaler Zustand des Wohlbefindens definiert, der durch parenterale Verabreichung starker analgetischer Mittel hervorgerufen ist. Die Bezeichnungen "Euphorie hervorrufende Analgetika" und "starke Analgetika", welche of Narkotika oder narkotika-ähnliche Analgetika genannt werden, werden bei der Beschreibung der vorliegenden Erfindung so definiert, daß sie die chemischen Mittel umfassen, welche bei parenteraler Verabreichung einen bekannterweise nach Heroin oder ähnlichem Süchtigen aufrechterhalten oder teilweise aufrechterhalten, ohne wesentliche Entzugssymptome. Zum Zwecke der Beschreibung der vorliegenden Erfindung wird ein "starkes Analgetikum" definiert als jegliches analgetisches Mittel, dessen analgetische, Euphorie oder Abhängigkeit hervorrufende Wirkungen durch die parenterale Verabreichung von Naloxon oder einem seiner Salze unwirksam gemacht werden.

Ziel der vorliegenden Erfindung ist somit die Schaffung eines wirkungsvollen, oral wirksamen aber parenteral unwirksamen analgetischen Mittels, das im wesentlichen nicht zum Drogenmißbrauch verführt und somit die Wirkung hat,

Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit zu verhüten, welche entstehen, wenn ein oral wirksames starkes Analgetikum, das zur oralen Verabreichung vorgesehen ist, durch parenterale Verabreichung mißbraucht wird.

Demgemäß schafft die vorliegende Erfindung ein oral wirksames analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei dieses Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und ein oral wirksames, starkes, das heißt narkotisches oder narkotikaähnliches analgetisches Mittel in oraler Dosierungsform umfaßt.

Erfindungsgemäß wird somit eine parenteral wirksame aber oral unwirksame Dosis Naloxon mit einer oralen analgetischen Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums kombiniert, ohne daß der analgetische Effekt des Analgetikums bei oraler Verabreichung beeinträchtigt wird. Wenn jedoch irgendeine der oralen Dosierungsformen in die Hände des Süchtigen oder potentiellen Süchtigen gelangt, ruft das Mittel, wenn es parenteral injiziert wird, keine Euphorie hervor, sondern vielmehr gewisse Entziehungssymptome.

Beispiele einiger repräsentativer oral wirksamer starker Analgetika und deren bevorzugter oraler Dosierungsbereiche sind: Meperidin (50- 250 mg), Oxymorphon (5 bis 25 mg), Alphaprodin (50 bis 250 mg), Anileridin (25 bis 150 mg), Dextromoramid (5 bis 25 mg), Dextropropoxyphen (32 bis 150 mg), Methadon (5 bis 25 mg), Metopon (3 bis 15 mg), Levorphanol (2 bis 10 mg), Phenazocin (2 bis 10 mg), Ethoheptazin (100 bis 500 mg), Propiram (50 bis 500 mg), Profadol (20 bis 250 mg), Phenampromid (50 bis 250 mg), Thiambuten (20 bis 150 mg), Pentazocine (20 bis 200 mg), Pholcodein (25 bis 250 mg),

Codein (15 bis 150 mg), Oxycodon (5 bis 50 mg), Dihydrocodeinon (5 bis 100 mg), Hydromorphon (10 bis 100 mg) Fentanyl (0,5 bis 10 mg), 3-Trans-dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen (50 bis 250 mg), 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiofenon-oxim (25 bis 150 mg), (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan (10 bis 150 mg), (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan (20 bis 300 mg), Pirinitramid (10 bis 150 mg), (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan (50 bis 250 mg), 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carbonsäureäthylester, (50 bis 150 mg), 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin (50 bis 500 mg), N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methyl-butyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydro-nororipavin (50 bis 250 mg), (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan (50 bis 250 mg), Noracylmethadol (10 bis 150 mg), Phenoperidin (5 bis 100 mg), α -dl-Methadol (5 bis 25 mg), β -dl-Methadol (35 bis 250 mg), α -l-Methadol (2 bis 15 mg), β -dl-Acetylmethadol (1 bis 10 mg), α -l-Acetylmethadol (1 bis 10 mg), und β -l-Acetylmethadol (2 bis 25 mg).

Wenn zur Beschreibung der vorliegenden Erfindung die Bezeichnung Naloxon oder der Name eines starken analgetischen Mittels verwendet werden, so sind davon auch alle pharmazeutisch verträglichen nichttoxischen Salze umfaßt und Bestandteil dieser Erfindung. Die Salze dieser Mittel schließen unter anderem die Hydrochloride, Sulfate, Bisulfate, Tartrate, Nitrate, Citrate, Bitartrate, Phosphate, Malate, Maleate, Hydrobromide, Hydrojodide, Fumarate, Succinate und Ähnliche ein.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden durch Mischen einer oral unwirksamen aber parenteral wirksamen Dosis Naloxon mit einem

M/11461

oral wirksamen starken Analgetikum hergestellt. Das Naloxon und das starke Analgetikum werden bevorzugt in Mengen von ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10 mg, und am bevorzugtesten ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis des oral wirksamen starken Analgetikums kombiniert.

Die erfindungsgemäßen Mittel können in jeder der bekannten pharmazeutischen Formen zur oralen Verabreichung formuliert werden. Als solche Bezeichnung umfaßt "orale Dosierungsform" feste Mittel zur oralen Verabreichung in Dosierungseinheitsform, wie Tabletten, Kapseln, Granula, Pulver, Kachets oder Ähnliche. Schüttpulver festgelegter Zusammensetzung zur Unterteilung in therapeutische Mengen, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen des Mittels sind in die Definition ebenfalls eingeschlossen.

Die erfindungsgemäßen Mittel können auch andere wirksame Bestandteile enthalten. Dazu gehören unter anderen zum Beispiel Aspirin, Phenacetin, Koffein, Acetaminophen, Antihistamine, Homatropinmethylbromid, Phenyltoloxamin citrate, Barbiturate oder ähnliche und vielfältige Kombinationen davon. Ebenfalls in den Rahmen der vorliegenden Erfindung gehören jene Mittel, welche Naloxon in Verbindung mit hustenreizmildernden Mitteln, welche Narkotika oder narkotikaähnliche Hustenunterdrücker, wie Codein, Dihydrocodeinon, Pholcodein und ähnliche, enthalten. Andere Produkte, welche ein Narkotikum oder ein narkotikaähnliches Mittel zur Verwendung als krampflösendes Mittel im Gastrointestinaltrakt, wie Kampfer-Opiumtinktur, U.S.P., Opiumtinktur, U.S.P., Opiumextrakt, N.F. und ähnliche enthalten, können auch mit Naloxon denaturiert werden und sind auch Teil dieser Erfindung.

Ein besonders wertvolles Mittel der vorliegenden Erfindung ist die oral wirksame Kombination von Methadon und Naloxon. Dies beruht teilweise auf der anerkannten und angewandten Methode der Behandlung Rauschgiftsüchtiger mit Methadon. Der Behandlungsplan umfaßt die orale Verabreichung einer Aufrechterhaltungsdosis von Methadon, die angemessen ist, um Gier nach Narkotika zu verhindern, ein oder mehrmals täglich, an den Süchtigen. Ein Hauptnachteil des Programmes ist, daß der Süchtige ein- oder mehrmals täglich zu einem Behandlungszentrum kommen muß, um das Methadon zu erhalten. Das orale Methadon muß in Anwesenheit eines Beamten des Gesundheitsamtes verabreicht werden, um parenteralen Mißbrauch zur Erzielung einer euphorischen Wirkung zu verhindern. Diese Nachteile werden durch die erfindungsgemäßen Mittel vermieden. Die Naloxon-Methadon-Zusammensetzung ist, wie oben bereits erwähnt, oral wirksam, kann aber wegen der Gegenwart des Narkotika-Antagonisten, Naloxon, nicht parenteral mißbraucht werden. Es ist deshalb möglich, einen Süchtigen mit einem Vorrat seiner Aufrechterhaltungsdosis Methadon für mehrere Tage zu versorgen, ohne daß man befürchten muß, daß das Mittel für andere als die gedachten Zwecke verwendet wird.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform enthält.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, welches bei par-

enteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und eine analgetische Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungsform enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform umfaßt und für jede analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine Menge Naloxon enthält, welche ausreicht, um bei parenteraler Verabreichung der oralen Dosierungsform die analgetische und euphorische Wirkung des Mittels unwirksam zu machen.

Eine bevorzugtere Ausführungsform ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel Naloxon und ein Analgetikum enthält, das ausgewählt ist unter Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocine, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiophenon-oxim, (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-

(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- δ thenotetrahydronoripavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol in oraler Dosierungsform, und das für jede analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine ausreichende Menge Naloxon enthält, um bei parenteraler Verabreichung der Dosierungsform die analgetische und euphorische Wirkung des Mittels unwirksam zu machen.

Eine bevorzugtere Ausführungsform ist ein oral wirksames analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel 1 Gew.-Teil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,5 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carboethoxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiphenonoxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile

(-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphen, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenyl-indol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-äthenotetrahydro-nororipavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracetylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol, in oraler Dosierungsform enthält.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein oral wirksames analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines oral wirksamen, starken Analgetikums in oraler Dosierungsform enthält.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, und ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetischer oraler Dosis eines oral wirksamen, starken Analgetikums in oraler Dosierungsform enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein oral wirksames, analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung weder Analgesie noch Euphorie hervorruft, wobei das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines Analgetikums enthält, ausgewählt unter Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etioheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiofenon-oxim, (-)-6-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylamino-äthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-äthentetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol und β -l-Acetylmethadol in Dosierungseinheitsform.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 2 bis ungefähr 8 mg Phenazocin enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 10 mg Methadon enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 5 mg Naloxon für ungefähr 25 bis ungefähr 50 mg Methadon enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 30 bis ungefähr 65 mg Dextropropoxyphen enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 2 bis ungefähr 8 mg Levorphanol enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für etwa 10 bis etwa 40 mg Profadol enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 25 mg (-)-6-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist ein Mittel in Dosierungseinheitsform, welches 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 25 mg (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan enthält.

Die vorliegende Erfindung schafft ein Verfahren zur Erzeugung von Analgesie bei Säugetieren, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform enthält.

Eine bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Verfahren, bei Säugetieren Analgesie hervorzurufen, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und eine analgetische Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungsform enthält.

Eine andere bevorzugte Ausführungsform ist das Verfahren, bei Säugetieren Analgesie hervorzurufen, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform umfaßt und für jede analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine ausreichende Menge Naloxon enthält, um bei parenteraler Verabreichung der oralen Dosierungsform die analgetische, euphorische und körperliche Abhängigkeit hervorrufoende Wirkung des Mittels unwirksam zu machen.

Eine bevorzugtere Ausführungsform ist das Verfahren, beim Menschen Analgesie hervorzurufen, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel Naloxon und ein Analgetikum, ausgewählt unter Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metapon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbitioxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbonyl)-

propiofenon-oxim, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol und β -l-Acetylmethadol in oraler Dosierungsform umfaßt und für jede analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine ausreichende Menge Naloxon enthält, um bei parenteraler Verabreichung der Dosierungsform die analgetische und euphorische Wirkung des Mittels aufzuheben.

Eine noch weiter bevorzugte Ausführungsform ist das Verfahren, beim Menschen Analgesie hervorzurufen, welches die orale Verabreichung einer analgetischen Dosis eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel 1 Gewichtsteil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis

25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydro-morphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbamoyl)-propiofenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenyl-indol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-5-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teil N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronororipavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracetylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol in oraler Dosierungsform enthält.

Eine Ausführungsform ist das Verfahren zur Erzeugung von Analgesie bei Säugetieren, am bevorzugtesten beim Menschen, das die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10 mg Naloxon pro analgetischer oraler Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungseinheitsform umfaßt.

Eine bevorzugte Ausführungsform ist das Verfahren zur Erzeugung von Analgesie bei Säugetieren, am bevorzugtesten beim Menschen, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines oral wirksamen, starken Analgetikums in oraler Dosierungseinheitsform enthält.

Eine höchst bevorzugte Ausführungsform ist das Verfahren zur Erzeugung von Analgesie beim Menschen, welches die orale Verabreichung eines oral wirksamen analgetischen Mittels umfaßt, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines Analgetikums enthält, ausgewählt unter Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbonyl)-propio-phenon-oxim, (-)-3-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-äthenotetrahydronoropavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Methadol, α -l-Acetylmethadol und β -l-Acetylmethadol in oraler Dosierungseinheitsform.

Die Gewichtsverhältnisse von Naloxon zu den analgetischen Mitteln im erfindungsgemäßen Mittel wurden entweder aus der Literatur oder in unseren Laboratorien bestimmt. Es wurde gefunden, daß die parenterale Verabreichung von 1 Gew.-Teil Naloxon die parenterale Wirkung von bis zu ungefähr 400 Gew.-Teilen Meperidin, 4 Gew.-Teilen Oxymorphon, 130 Gew.-Teilen Alphaprodin, 120 Gew.-Teilen Anileridin, 20 Gew.-Teilen Dextromoramid, 120 Gew.-Teilen Dextropropoxyphen, 25 Gew.-Teilen Methadon, 3 Gew.-Teilen Metopon, 8 Gew.-Teilen Levorphanol, 8 Gew.-Teilen Phenazocin, 600 Gew.-Teilen Etoheptazin, 200 Gew.-Teilen Propiram, 80 Gew.-Teilen Profadol, 400 Gew.-Teilen Phenampromid, 100 Gew.-Teilen Thiambuten, 80 Gew.-Teilen Pentazocin, 40 Gew.-Teilen Pholcodein, 150 Gew.-Teilen Codein, 20 Gew.-Teilen Oxycodon, 25 Gew.-Teilen Dihydrocodeinon, 8 Gew.-Teilen Hydromorphon, 1 Gew.-Teil Fentanyl, 150 Gew.-Teilen 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 60 Gew.-Teilen 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoil)-propiofenonoxim, 50 Gew.-Teilen (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 130 Gew.-Teilen (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 50 Gew.-Teilen Pirinitramid, 50 Gew.-Teilen (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 50 Gew.-Teilen Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 200 Gew.-Teilen 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 1 Gew.-Teil N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- β thenotetrahydro-norcaripavin, 140 Gew.-Teilen (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 50 Gew.-Teilen Noracylmethadol, 20 Gew.-Teilen Phenoperidin, 25 Gew.-Teilen α -dl-Methadol, 400 Gew.-Teilen β -dl-Methadol, 3 Gew.-Teilen α -l-Methadol, 8 Gew.-Teilen β -dl-Acetylmethadol, 8 Gew.-Teilen α -l-Acetylmethadol oder 4 Gew.-Teilen β -l-Acetylmethadol wirksam und zuverlässig

aufhebt; bzw. dieser entgegenwirkt.

Es wurde auch festgestellt, daß Naloxon oral in Mengen bis zu ungefähr der 10-fachen minimalen parenteralen Dosis verabreicht werden kann, welche notwendig ist, um die parenterale Wirksamkeit des Analgetikums aufzuheben, ohne die orale Wirksamkeit des Analgetikums aufzuheben, zum Beispiel 1 Teil Naloxon pro 40 Teile Meperidin, 1 Teil Naloxon pro 0,8 Teile Phenazocin, etc.

Ausgehend von diesen parenteralen Verhältnissen, welche die minimale wirksame und zuverlässige parenterale Dosis Naloxon definieren, welche notwendig ist, um die parenterale Dosis des analgetischen Mittels unwirksam zu machen, wurden andere Experimente durchgeführt, um die größte praktische und wirtschaftliche Menge Naloxon zu bestimmen, welche oral pro orale therapeutische Dosis des analgetischen Mittels verabreicht werden kann, ohne den oralen Effekt des analgetischen Mittels aufzuheben. Es wurde gefunden, daß man Naloxon oral unbedenklich in Mengen bis zu ungefähr der 10-fachen minimalen parenteralen Dosis, welche notwendig ist, um die parenterale Wirksamkeit der oral wirksamen Dosis des Analgetikums aufzuheben, verabreichen kann. Es wird betont, daß es häufig möglich ist, oral mehr als die 10-fache minimale parenterale Dosis Naloxon zu verabreichen, ohne den oralen analgetischen Effekt aufzuheben.

Bei der Durchführung der Versuche wird die "Ratten-Schwanz-Schlag-Methode" (rat-tail-flick-method) verwendet, um die Naloxon/Analgetikum-Verhältnisse einiger der Euphorie hervorrufenden analgetischen Mittel zu bestimmen. Die verwendete Methode ist die ursprünglich von D'Amour und Smith (J. Pharmacol. Exper. Therap. 72:74, 1941) beschriebene, bei welcher eine Heizlampe auf einen Rattenschwanz gerichtet wird und die Zeit

gemessen wird, welche zwischen dem Einschalten des Lichts und einem Schlagen des Schwanzes vergeht. Die Methode besteht darin, daß das Tier entweder durch Einwickeln in ein Handtuch oder in einem Käfig gehalten wird, wobei der Schwanz in einer V-förmigen Rinne liegt. Das Licht und der Zeitmesser sind in Serie mit einem Schalter verbunden, so daß sowohl das Licht als auch der Zeitmesser gleichzeitig an- und ausgeschaltet werden können. Wenn sich die Ratte beruhigt, werden das Licht und der Zeitnehmer eingeschaltet und man wartet auf die Reaktion, die aus einem charakteristischen Schlagen des Schwanzes besteht. Die unbehandelte Ratte reagiert gewöhnlich nach ungefähr 3,5 Sekunden. Ratten, welche zwischen 160 und 190 g wiegen, haben sich bei den Vergleichstieren und bei den behandelten Versuchstieren im Hinblick auf die Reaktion am gleichmäßigsten erwiesen.

Ein Beispiel eines derartigen Versuches ist die nachfolgend beschriebene Bestimmung des parenteralen Verhältnisses für Oxymorphon bei Ratten. Unbehandelte Ratten zeigen nach 3,5 Sekunden das gewünschte Schlagen mit dem Schwanz. Eine unterschiedliche Menge Oxymorphonhydrochlorid wird einer Reihe von Ratten subcutan verabreicht, um die minimal erforderliche Menge Oxymorphonhydrochlorid festzustellen, welche notwendig ist, um das Schlagen des Schwanzes bis auf 7 Sekunden zu verzögern. Die erforderliche Menge ist 0,22 mg/kg Körpergewicht.

Eine Reihe so mit Oxymorphonhydrochlorid behandelter Ratten wird dann mit unterschiedlichen Dosen subcutan verabreichtem Naloxonhydrochlorid behandelt, um die minimale Naloxonmenge zu bestimmen, welche die durch das Oxymorphon hervorgerufene Analgesie vollkommen unwirksam macht. Die benötigte Menge beträgt 0,025 mg/kg Körpergewicht.

Das parenterale Naloxon/Analgetikum-Verhältnis ist deshalb annähernd 1 Teil Naloxonhydrochlorid zu ungefähr 9 Teilen Oxymorphonhydrochlorid.

Nach der Feststellung, daß die parenterale Verabreichung von 1 Teil Naloxon die analgetische Wirkung von etwa 9 Teilen Oxymorphon vollkommen unwirksam macht, wurde nunmehr das Verhältnis bestimmt, wenn die Kombination oral verabreicht wird.

Einer Reihe ausgehungelter Ratten werden oral durch Magenschlauch verschiedene Mengen Oxymorphon verabreicht, um die notwendige orale Dosis Oxymorphon zu bestimmen, welche notwendig ist, um ein Schwanz-Schlagen innerhalb 7 Sekunden zu erreichen. Die Oxymorphonhydrochloriddosis wurde in 20 ml Wasser pro kg Körpergewicht gelöst. Es wurde festgestellt, daß 50 mg/kg oral das gewünschte Schwanz-Schlagen bei 6 von 6 Ratten bewirken. Eine Dosis von 25 mg/kg bewirkt das gewünschte Ansprechen bei 5 von 6 Ratten.

Eine Zusammensetzung von 1,1 g Naloxonhydrochlorid und Oxymorphonhydrochlorid wird hergestellt, welche 0,1 g Naloxon-HCl und 1,0 g Oxymorphon-HCl, (Verhältnis 1 : 10), enthält.

Eine Dosis von 27,5mg/kg Körpergewicht der obigen Zusammensetzung, gelöst in 20 ml Wasser, wird durch Magenschlauch verabreicht. 6 von 6 Ratten zeigen die Schwanz-Schlag-Reaktion nach mindestens 7 Sekunden. Bei Verabreichung einer Dosis von 55 mg/kg zeigen 6 von 6 Ratten wieder den gewünschten analgetischen Effekt nach mindestens 7 Sekunden.

In einem Experiment ähnlich dem obigen wurde bestimmt, daß 50 mg/kg Phenazocin oral die gewünschte Schwanz-Schlag-

Reaktion bei 5 von 6 Ratten bewirken. Eine Dosis von 100 mg/kg bewirkt die gewünschte Reaktion bei 6 von 6 Ratten.

Eine Zusammensetzung aus 0,64 g Naloxonhydrochlorid und Phenazocinhydrobromid wird hergestellt, welche 0,04 g Naloxon-HCl und 0,60 g Phenazocin-HBr (Verhältnis 1 : 15) enthält.

Eine Dosis von 53,3 mg/kg Körpergewicht der obigen Zusammensetzung, gelöst in 20 ml Wasser, wird durch Magenschlauch verabreicht. 6 von 6 Ratten zeigen eine Schwanz-Schlag-Reaktion nach mindestens 7 Sekunden. Bei Verabreichung einer Dosis von 106,6 mg/kg zeigen wiederum 6 von 6 Ratten den gewünschten analgetischen Effekt nach mindestens 7 Sekunden.

In weiteren Versuchen mit Phenazocin-HBr wurde gefunden, daß Zusammensetzungen, welche Naloxon-Dosen in 100 %-igem Überschuß über die minimale antagonistische parenterale Dosis enthalten, bei oraler Verabreichung noch Analgesie hervorrufen.

Es kann deshalb eine parenteral antagonistische Dosis Naloxon oral verabreicht werden, ohne die analgetische Wirkung des oral verabreichten Analgetikums zu beeinträchtigen.

Es besteht die Möglichkeit verschiedener Naloxon/Analgetikum-Verhältnisse aufgrund von Artverschiedenheiten, zum Beispiel Ratte im Vergleich zum Menschen. Zum Beispiel zeigen unsere Laborversuche, daß 1 Teil parenteral verabreichtes Naloxonhydrochlorid die analgetische Wirkung von ungefähr 9 Teilen parenteral verabreichtem Oxymorphonhydrochlorid bei Ratten aufhebt. In der Literatur ist jedoch beschrieben, daß 1 Teil Naloxon-HCl parenteral benötigt wird, um die analgetische Wirkung von 4 Teilen Oxymorphon-HCl parenteral beim Menschen aufzuheben.

Gleicherweise wurde gefunden, daß 1 Teil Naloxon parenteral die Wirkung von ungefähr 15 Teilen Phenazocin-HBr bei Ratten aufhebt, aber aus der Literatur ist bekannt, daß 1 Teil Naloxon parenteral benötigt wird, um die Wirkung von 8 Teilen Phenazocin-HBr parenteral beim Menschen aufzuheben.

Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

Beispiel 1

Naloxon-Hydrochlorid	0,10 g
Methadon-Hydrochlorid	0,500 g
Lactose soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Beispiel 2

Naloxon-Hydrochlorid	1,0 g
Phenazocin-Hydrobromid	2,5 g
Magnesiumstearat und	
Maisstärke soviel wie erforderlich für	1000 Tabletten

Beispiel 3

Naloxon-Hydrochlorid	0,050 g
Meperidin-Hydrochlorid	5,0 g
Maisstärke und	
Talk (aa) soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Beispiel 4

Naloxon-Hydrochlorid	0,5 g
Methadon-Hydrochlorid	5,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Beispiel 5

Naloxon-Hydrochlorid	0,4 g
Codeinsulfat	30 g
Magnesiumstearat und Maisstärke soviel wie erforderlich für	1000 Tabletten

Beispiel 6

Naloxon-Hydrochlorid	1,0 g
Dextropropoxyphenhydrochlorid	65,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	1000 Kapseln

Beispiel 7

Naloxon (oder eines seiner Salze)	0,050 g
Kampfer-Opiumtinktur U.S.P.	
soviel wie erforderlich für	100 ml

Beispiel 8

Naloxonhydrobromid	1,0 g
Levorphanol	6,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	1000 Kapseln

Beispiel 9

Naloxon-Hydrobromid	0,10 g
Profadol	2,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Beispiel 10

Naloxon-Hydrochlorid	1,0 g
(-)-B-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan	10,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	1000 Kapseln

Beispiel 11

Naloxon	0,10 g
(-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan	1,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Beispiel 12

Naloxon-Hydrochlorid	0,1 g
Oxymorphon-HCl	1,0 g
Lactose soviel wie erforderlich für	100 Kapseln

Die erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen sind chemisch identifiziert in Merck Index, 8. Auflage. Profadol ist chemisch m - β -Methyl-3-propyl-3-pyrrolidiny-phenol (Journal Pharm. Exp. Ther. 154, Seite 161). Ethoheptazin ist beschrieben in Merck Index, Seite 428.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung eines oral wirksamen analgetischen Mittels in oraler Dosierungsform, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon mit einem oral wirksamen starken Analgetikum mischt.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphene, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocine, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-Transdimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiofenon-oxim, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronoropripavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol, oder β -l-Acetylmethadol ist.

3. Verfahren gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß Naloxon und Analgetikum in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gewichtsteil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etioheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 3 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carboxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenyl-carbonyl)-propiophenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 30 bis 200 Gew.-Teile Benzylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- Δ thenotetrahydronororipavon, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracetylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -di-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -di-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -1-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -di-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -1-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -1-Acetylmethadol verwendet werden.

4. Verfahren zur Herstellung eines oral wirksamen analgetischen Mittels in oraler Dosierungseinheitsform, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß man ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10 mg Naloxon mit einer analgetischen oralen Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums mischt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon mit einer analgetischen oralen Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums mischt.
6. Verfahren gemäß Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Mepheridin, Oxymorphon, Alphaprodin, Amleridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-Transdimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propylphenon-oxim, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)-6-5,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7a-(3-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,7,8,9-tetrahydro-6-phenotetrahydropyridin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Moracymethadol, Phenoperidin,

α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol ist.

7. Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Methadon, Phenazocin, Meperidin, Codein, Dextropropoxyphen, Kampfer-Opium-Tinktur, Levorphanol, Profadol, Oxymorphon, (-)- β -2-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan oder (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines oral wirksamen analgetischen Mittels in oraler Dosierungsform, das im wesentlichen keine Möglichkeit zum Drogenmißbrauch bietet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon mit einer analgetischen Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums mischt.

9. Verfahren gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiofenon-oxim, (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-

(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- δ thenetetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol ist.

10. Verfahren gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß Naloxon und Analgetikum in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gewichtsteil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etcheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphan, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexan, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiofenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile

Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- δ thenotetrahydronoripavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracetylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol verwendet werden.

11. Verfahren zur Verhütung von Drogenmißbrauch durch parenterale Verabreichung eines oral wirksamen starken Analgetikums, dadurch gekennzeichnet, daß man das oral wirksame starke Analgetikum mit einer oral unwirksamen aber parenteral wirksamen Dosis Naloxon kombiniert.

12. Verfahren gemäß Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etioheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- \triangle '-cyclohexen, 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiophenon-oxim, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo- δ thenotetrahydronoripavin,

(-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol ist.

13. Verfahren gemäß Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, daß Naloxon und Analgetikum in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.-Teil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphan, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ '-cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbonyl)-propiofenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronororipavin, 14 bis 140 Gew.-Teile

(-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracetylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol, oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol verwendet werden.

14. Verfahren zur Verhütung von Analgesie, Euphorie oder körperlicher Abhängigkeit, wenn ein oral wirksames starkes Analgetikum, das zur oralen Verabreichung gedacht ist, durch parenterale Verabreichung mißbraucht wird, dadurch gekennzeichnet, daß man eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon mit einem oral wirksamen starken Analgetikum kombiniert.

15. Verfahren gemäß Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambutol, Fentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocabinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiophenon-oxim, (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-äthenotetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol,

Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol ist.

16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß Naloxon und Analgetikum in einem Gewichtsverhältnis von 1 Gew.-Teil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambutol, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teil Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiofenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(R)-

hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronoripavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Moracylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol verwendet werden.

(17) Oral wirksames analgetisches Mittel, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform umfaßt.

18. Oral wirksames analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und eine analgetische Dosis eines oral wirk-samen starken Analgetikums in oraler Dosierungsform umfaßt.

19. Oral wirksames analgetisches Mittel, welches bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel Naloxon und ein oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform umfaßt und für jede orale analgetische Dosis des analgetischen Mittels eine ausreichende Menge Naloxon enthält, um bei parenteraler Ver-

abreichung der oralen Dosierungsform die analgetische und euphorische Wirkung des Mittels aufzuheben.

20. Mittel gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel 1 Gew.-Teil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Anileridin, 2 bis 20 Gew.-Teile Dextromoramid, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodeinon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propiofenon-oxim, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(8)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-äthenotetrahydronorkoripavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol,

0,3 bis 3 Gew.-Teile α -1-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -1-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol in oraler Dosierungsform umfaßt.

21. Oral wirksames, analgetisches Mittel, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 10 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungseinheitsform umfaßt.

22. Oral wirksames analgetisches Mittel, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungseinheitsform umfaßt.

23. Oral wirksames analgetisches Mittel, das bei parenteraler Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche Abhängigkeit hervorruft, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ungefähr 0,1 mg bis ungefähr 2,5 mg Naloxon pro analgetische orale Dosis eines Analgetikums, ausgewählt unter Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etioheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-0-(4-methoxyphenylcarbonyl)-propiofenon-oxim,

(-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methyl-butyl)-6,14-endo- Δ theno-tetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Noracetylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol und β -l-Acetylmethadol, in oraler Dosierungseinheitsform umfaßt.

24. Mittel gemäß einem der Ansprüche 17 bis 23, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Methadon, Phenazocin, Meperidin, Codein, Dextrepropoxyphen, Kampfer-Opium-Tinktur, Levorphanol, Profadol, Oxymorphan, (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan oder (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan ist.

25. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 2 bis ungefähr 8 mg Phenazocin enthält.

26. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 10 mg Methadon enthält.

27. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 5 mg Naloxon für ungefähr 25 bis ungefähr 50 mg Methadon enthält.

28. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 30 bis ungefähr 65 mg Dextropropoxyphen enthält.

29. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 2 bis ungefähr 8 mg Levorphanol enthält.

30. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 10 bis ungefähr 40 mg Profadol enthält.

31. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 25 mg (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan enthält.

32. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 5 bis ungefähr 25 mg (-)- α -5,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan enthält.

33. Mittel gemäß Anspruch 21, dadurch gekennzeichnet, daß es 1 mg Naloxon für ungefähr 10 mg Oxymorphon enthält.

34. Analgetisches Mittel gemäß einem der Ansprüche 17 bis 33, kombiniert mit einem wirksamen Bestandteil, ausgewählt unter Aspirin, Phenacetin, Koffein, Acetaminophen, Anti-

histaminen, Homatropinmethylbromid, Phenyltoloxamincitrat, Barbituraten oder Mischungen davon.

35. Oral wirksames analgetisches Mittel, das im wesentlichen keine Möglichkeit zum Drogenmißbrauch bietet, wenn es parenteral verabreicht wird, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel eine oral unwirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und eine analgetische Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in oraler Dosierungsform umfaßt.

36. Mittel gemäß Anspruch 35, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Meperidin, Oxymorphon, Alphaprodin, Anileridin, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Methadon, Metopon, Levorphanol, Phenazocin, Etoheptazin, Propiram, Profadol, Phenampromid, Thiambuten, Pentazocin, Pholcodein, Codein, Oxycodon, Dihydrocodeinon, Hydromorphon, Fentanyl, 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propionphenon-oxim, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, Pirinitramid, (-)- α -5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Äthyl-1-(2-dimethylamino-äthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 1-Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methyl-butyl)-6,14-endo-äthenotetrahydronororipavin, (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, Moracylmethadol, Phenoperidin, α -dl-Methadol, β -dl-Methadol, α -l-Methadol, β -dl-Acetylmethadol, α -l-Acetylmethadol oder β -l-Acetylmethadol ist.

37. Mittel gemäß Anspruch 36, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel 1 Gew.-Teil Naloxon pro 40 bis 400 Gew.-Teile Meperidin, 0,4 bis 4 Gew.-Teile Oxymorphon, 13 bis 130 Gew.-Teile Alphaprodin, 12 bis 120 Gew.-Teile Dextropropoxyphen, 25 bis 25 Gew.-Teile Methadon, 0,3 bis 3 Gew.-Teile Metopon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Levorphanol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Phenazocin, 60 bis 600 Gew.-Teile Etoheptazin, 20 bis 200 Gew.-Teile Propiram, 8 bis 80 Gew.-Teile Profadol, 40 bis 400 Gew.-Teile Phenampromid, 10 bis 100 Gew.-Teile Thiambuten, 8 bis 80 Gew.-Teile Pentazocin, 4 bis 40 Gew.-Teile Pholcodein, 15 bis 150 Gew.-Teile Codein, 2 bis 20 Gew.-Teile Oxycodon, 2,5 bis 25 Gew.-Teile Dihydrocodainon, 0,8 bis 8 Gew.-Teile Hydromorphon, 0,1 bis 1 Gew.-Teile Fentanyl, 15 bis 150 Gew.-Teile 3-trans-Dimethylamino-4-phenyl-4-trans-carbäthoxy- Δ^1 -cyclohexen, 6 bis 60 Gew.-Teile 3-Dimethylamino-O-(4-methoxyphenylcarbamoyl)-propio-phenon-oxim, 5 bis 50 Gewichtsteile (-)- β -2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 13 bis 130 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-(3-methyl-2-butenyl)-9-methyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Pirinitramid, 5 bis 50 Gew.-Teile (-)- α -5,9-Dimethyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Äthyl-1-(2-dimethylaminoäthyl)-4,5,6,7-tetrahydro-3-methyl-4-oxo-6-phenylindol-2-carboxylat, 20 bis 200 Gew.-Teile Benzoylmethyl-2,3-dimethyl-3-(m-hydroxyphenyl)-piperidin, 0,1 bis 1 Gew.-Teile N-Allyl-7 α -(1-(R)-hydroxy-1-methylbutyl)-6,14-endo-Äthenotetrahydronororipavin, 14 bis 140 Gew.-Teile (-)-2'-Hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan, 5 bis 50 Gew.-Teile Noracylmethadol, 2 bis 20 Gew.-Teile Phenoperidin, 2,5 bis 25 Gew.-Teile α -dl-Methadol, 40 bis 400 Gew.-Teile β -dl-Methadol, 0,3 bis 3 Gew.-Teile α -l-Methadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile β -dl-Acetylmethadol, 0,8 bis 8 Gew.-Teile α -l-Acetylmethadol oder 0,4 bis 4 Gew.-Teile β -l-Acetylmethadol umfaßt.

38. Mittel gemäß einem der Ansprüche 35 bis 37, dadurch gekennzeichnet, daß das Analgetikum Methadon, Phenazocin, Meperidin, Codein, Dextropropoxyphen, Kampfer-Opium-Tinktur, Levorphanol, Profadol, Oxymorphon, (-)-8-2'-Hydroxy-2,9-dimethyl-5-phenyl-6,7-benzomorphan oder (-)-α-5,9-Diäthyl-2'-hydroxy-2-methyl-6,7-benzomorphan ist.

~~39. Verfahren zur Hervorrufung von Analgesie bei Säug-~~
~~tieren, gekennzeichnet durch orale Verabreichung eines oral~~
~~wirksamen analgetischen Mittels, das bei parenteraler Ver-~~
~~abreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche~~
~~Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral un-~~
~~wirksame aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und ein~~
~~oral wirksames, starkes Analgetikum in oraler Dosierungs-~~
~~form enthält.~~

40. Verfahren zur Hervorrufung von Analgesie bei Säuge-
tieren, gekennzeichnet durch die orale Verabreichung eines
oral wirksamen analgetischen Mittels, das bei parenteraler
Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche
Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel eine oral unwirk-
same aber parenteral wirksame Dosis Naloxon und eine anal-
getische Dosis eines oral wirksamen starken Analgetikums in
oraler Dosierungsform enthält.

41. Verfahren zur Hervorrufung von Analgesie bei Säuge-
tieren, gekennzeichnet durch die orale Verabreichung eines
oral wirksamen, analgetischen Mittels, das bei parenteraler
Verabreichung nicht Analgesie, Euphorie oder körperliche
Abhängigkeit hervorruft, wobei das Mittel Naloxon und ein
~~oral wirksames starkes Analgetikum in oraler Dosierungsform~~

- 43 -

*Ansprüche 39-48 der
am 26.10.79 eingegangenen
Eingabe gestrichen. H.K.
19.10.79*

209844/1675

ORIGINAL INSPECTED